

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Séance n°4
Commission des stupéfiants et psychotropes

Compte rendu de la séance du 2 mars 2017

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Luc DE HARO
Muriel GRÉGOIRE
Maryse LAPEYRE-MESTRE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Cédrick MOREAU
André NGUYEN
Fabrice OLIVET
Dominique PEYRAT

Membres de la Commission absents ou excusés :

Jean-Michel DELILE

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURHO)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :

Marie-Lise MIGUERES, chef de pôle
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Laurent DECUYPER, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURHO), équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLORH), évaluateur publicité
Arnaud DE VERDELHAN, Direction de la surveillance (SURV), Référent information publicité
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO, équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), évaluateur contrôle de marché
Émilie MONZON, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance
Elena SALAZAR, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché

Autres participants :

Camille DE KERVASDOUE, ANSM, DP-NEURHO, équipe produits STUP, stagiaire

François PONS, société Codexa, rédacteur
Nicolas BOHIN, société les Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, société les Films de l'Arche

Autre participant invité (en visioconférence) :

Docteur Céline Eiden du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Montpellier, pour le dossier relatif à l'évaluation de l'éphénidine, de la diphénidine et de la méthoxyphénidine en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants.

Ordre du jour réalisé

1 POINT D'ACTUALITE (INFORMATION) 4

2 APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 12 JANVIER 2017 (AVIS) 4

3 ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION) 4

4 DOSSIERS THEMATIQUES 4

4.1 Les médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions 4

4.1.1 Développement de la buprénorphine par voie intraveineuse dans le traitement de substitution aux opiacés (TSO) : besoin et place dans l'arsenal thérapeutique (avis) 4

4.2 Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes 10

4.2.1 Évaluation de l'éphénidine, de la diphénidine et de la méthoxyphénidine en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes (Avis) 10

4.2.2 Commission on Narcotic Drugs (Commission des stupéfiants) de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) : présentation de la Commission et rôle de l'ANSM dans cette Commission (Information) 12

4.3 Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique (notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance [CPD]) 13

4.3.1 Buprénorphine haut dosage (BHD) : retour sur les amendements du document de réduction des risques à destination des patients (Information) 13

5 QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION) 15

Le Président ouvre la séance à 13 heures 35.

Le quorum est atteint avec 11 membres présents puis 13 (arrivée de Muriel GRÉGOIRE et de Bruno MEGARBANE au cours du point 4).

1 Point d'actualité (information)

Joëlle MICALLEF a été informée très récemment d'un décès dans lequel serait impliqué l'ocfentanyl : retrouvé dans la seringue et dans les prélèvements réalisés lors de l'autopsie.

Nathalie RICHARD fait part d'une information selon laquelle une personne serait décédée à l'étranger après consommation d'iboga.

2 Approbation du compte rendu de la séance du 12 janvier 2017 (avis)

Aucune remarque n'étant formulée, le Président met au vote le projet de compte rendu.

Le compte rendu de la séance du 12 janvier 2017 est approuvé à l'unanimité[1].

3 Annonce des conflits d'intérêts (information)

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts n'a été retenu ni déclaré en séance.

Concernant les experts externes intervenant en visioconférence, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

4 Dossiers thématiques

4.1 Les médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions

4.1.1 Développement de la buprénorphine par voie intraveineuse dans le traitement de substitution aux opiacés (TSO) : besoin et place dans l'arsenal thérapeutique (avis)

Un évaluateur rappelle qu'il existe deux médicaments de substitution aux opioïdes en France : la méthadone par voie orale et la buprénorphine haut dosage (BHD) par voie sublinguale. En France, un important détournement de la voie d'administration de la buprénorphine a été constaté. Il est estimé entre 6 et 54 % selon les études et population d'intérêt. Dans l'étude sur le mésusage réalisée sur toutes les spécialités à base de BHD commercialisées, le taux d'injecteurs est estimé à 46,4 %.

La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et les conduites addictives (MILDECA) a prévu, dans son Plan de lutte contre les drogues et les conduites addictives, une mesure pour mettre à disposition des usagers de drogues par voie intraveineuse (IV) un traitement de substitution par voie injectable.

La Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu, en juin 2014, un avis favorable à la mise à disposition d'un tel traitement de substitution.

Les objectifs du développement d'une forme IV de buprénorphine sont les suivants :
- limiter les risques liés aux injections de comprimés écrasés (overdose, risque infectieux…) ;
- faire entrer ou maintenir dans le système de soins plusieurs milliers d'injecteurs de comprimés ;
- promouvoir auprès des usagers des habitudes de consommation à moindre risque (seringue stérile, filtre…) ;
- proposer un cadre médico-psychosocial à des usagers le plus souvent en déshérence, pour une meilleure insertion sociale ;
- accompagner ces usagers vers un renoncement progressif de l'injection et vers une substitution orale ou sublinguale (méthadone ou buprénorphine).

Un laboratoire pharmaceutique s'est rapproché de l'Agence pour l'informer du développement d'une spécialité de buprénorphine par voie intraveineuse, dans un objectif de réduction des risques (RDR) et des dommages.

[1] Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT

L'évaluateur poursuit. Par ailleurs, le laboratoire est partenaire d'une étude, en cours, sur l'évaluation de « *l'efficacité de la buprénorphine injectable dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés chez des consommateurs de buprénorphine par voie intraveineuse en échec de traitements de substitution aux opiacés* », promue par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites (ANRS) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicales (INSERM).

Les caractéristiques particulières de cette spécialité amènent à solliciter l'avis de la Commission très en amont du dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (prévu en 2018). Cette démarche permet d'examiner les différents points à prendre en compte pour mener une évaluation pertinente et d'anticiper les discussions avec les autres instances de santé, pour évoquer les difficultés d'accessibilité et les mesures à mettre en place pour accompagner la mise à disposition d'une telle spécialité pharmaceutique.

Dans ce cadre, il est demandé à la Commission si elle est favorable à la mise à disposition d'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage sous forme injectable dans l'arsenal thérapeutique du traitement de substitution aux opioïdes (TSO).

Si tel est le cas, l'avis de la Commission est sollicité sur :
1. l'objectif thérapeutique de la BHD injectable (médicament de substitution aux opioïdes/réduction des risques/traitement initial/traitement provisoire avant voie sublinguale/traitement adjuvant à un traitement oral…) ;
2. la population cible (les usagers dépendants au geste de l'injection/les injecteurs de BHD/les injecteurs d'opioïdes/les usagers refusant la voie sublinguale et/ou orale/après échec de la BHD voie sublinguale/après échec de la méthadone…) ;
3. les critères d'évaluation de l'efficacité de la BHD injectable et de sa sécurité d'emploi dans l'objectif thérapeutique défini au préalable par la Commission.

Nicolas AUTHIER propose de limiter la discussion aux trois interrogations formulées, même si d'autres questions peuvent être soulevées au cours des échanges.

Fabrice OLIVET précise qu'il fait partie du comité de suivi de l'étude de l'INSERM. Ce cadre a été l'occasion de réfléchir de manière approfondie à la cible de cette spécialité en développement.

En préambule, il précise que ce type de traitement serait une originalité française et une première mondiale et ajoute que les injecteurs de buprénorphine constituent aussi une originalité française, y compris des primo-usagers qui le deviennent par la buprénorphine, et en l'injectant. Ce traitement paraît correspondre à cette population pour laquelle d'autres modes de substitution ne sont pas satisfaisantes.

Dans le cadre du comité, la discussion a rapidement fait apparaître qu'on allait mettre sur le marché un traitement injectable pour des usagers d'opiacés, et que ce serait la seule forme injectable. Cette forme va donc être demandée par des consommateurs d'opiacés qui ne sont pas spécifiquement des usagers de buprénorphine. Il estime que l'on retrouve là une nouvelle originalité, que l'on peut considérer comme une impasse, à savoir qu'il n'a pas été possible de mettre en place en premier lieu des traitements de substitution à l'héroïne injectable.

Cette nouvelle offre risque ainsi d'attirer une population d'injecteurs d'héroïne et de sulfate de morphine qui n'obtiendront pas les effets attendus. Ce traitement sera donc un échec pour ces usagers

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Nathalie RICHARD rappelle que la problématique de la substitution injectable avait été évoquée lors d'une précédente séance de la Commission qui avait conclu que la mise en place d'une substitution injectable était souhaitable, mais avait proposé également que celle-ci ne soit pas l'héroïne, pour des raisons liées à l'image de cette substance en France.

Fabrice OLIVET regrette qu'il faille se heurter à des critères de représentation de l'opinion publique, plutôt que de privilégier l'intérêt des usagers.

Nicolas AUTHIER remarque que la question pouvait aussi être envisagée sous un angle pragmatique : il y avait plus de chance de voir apparaître à court terme une forme pharmaceutique de buprénorphine injectable que de l'héroïne médicalisée, puisque l'héroïne n'est plus un médicament en France. Il y aurait donc eu des étapes supplémentaires à franchir avant d'y parvenir. Par ailleurs, la mise à disposition d'une forme injectable ne bloque pas l'apparition d'autres formes injectables.

Fabrice OLIVET souligne qu'il existe un réel problème avec le sulfate de morphine en France. Il cite à ce titre les chiffres de la salle de consommation à moindre risque de Paris : environ 60 % de consommateurs de sulfate de morphine, 1 % d'usagers d'héroïne et les autres utilisant du Subutex®.

Michel MALLARET précise que l'objectif n'est pas uniquement de pallier les problèmes de buprénorphine écrasée et injectée. Il s'agit aussi de passer pour les usagers d'une forme injectable « sauvage » à une forme injectable médicalisée, voire par la suite à une solution orale.

Par ailleurs, il rappelle que la buprénorphine est un agoniste partiel, qui présente donc une moindre dangerosité. Un agoniste complet poserait davantage de difficultés et pour cette raison, il n'est pas proposé de méthadone injectable.

Enfin, il faudra discuter de la durée de la prise en charge avec la buprénorphine injectable. La problématique n'est pas la même s'il s'agit d'une période de 15 jours ou de 10 ans.

Muriel GRÉGOIRE rejoint la séance.

Nicolas AUTHIER rappelle que dans la proposition du laboratoire, l'indication est de prévenir le mésusage par voie intraveineuse de comprimés contenant de la buprénorphine. La substitution n'est pas non plus évoquée dans l'indication.

Michel MALLARET constate que cette orientation exclurait en théorie les patients sous morphine injectable.

Un évaluateur indique que la cible du laboratoire est uniquement les injecteurs de buprénorphine. La dose déterminée est basée sur la quantité que les patients s'injectaient à partir de comprimés.

Muriel GRÉGOIRE note qu'il s'agit peut-être aussi d'une position du laboratoire pour rendre la buprénorphine injectable plus acceptable.

Maryse LAPEYRE-MESTRE remarque qu'avec une cible plus large, incluant des utilisateurs qui attendraient autre chose de ce produit, le message global d'une solution injectable pourrait être troublé, alors même que ce produit pourrait correctement ne répondre qu'aux injecteurs de comprimés de buprénorphine.

Nicolas AUTHIER ajoute que la restriction d'indication éviterait de créer la situation d'échec évoquée.

Dominique PEYRAT remarque que l'objectif est la diminution des risques, dans une approche de bas seuil, en ciblant des populations qui ne sont pas vues habituellement dans les structures.

Cédrick MOREAU estime qu'il s'agit de substitution, et certainement d'une meilleure qualité de substitution. Il y a fréquemment des patients qui déclarent injecter les comprimés de buprénorphine. Ce serait donc un moyen de réduire les méfaits des comprimés écrasés.

Fabrice OLIVET note que la validité du principe même de substitution fait encore l'objet de discussions en France. La substitution injectable sera donc examinée minutieusement. L'idée est donc d'adapter une offre à une population précise. Dans le même temps, il ne faudrait pas exclure d'autres usagers qui seraient clients.

Il faut distinguer plusieurs questions, à commencer par la dépendance au geste de l'injection, minoritaire, mais réel. Cela étant, l'entrée dans la substitution est une réduction des risques, graduée jusqu'au sevrage. En théorie, l'idéal est de disposer d'un traitement injectable qui aboutisse à une substitution et éventuellement à un sevrage en fin de processus.

Luc DE HARO constate qu'il manque une évaluation des risques. Si environ 40 % de patients utilisent du Subutex® dans les salles de consommation, il faudrait déterminer quelle part de cette population fera l'objet de complications sanitaires. Des données supplémentaires sont donc nécessaires. Le risque doit être défini pour être réduit, et au préalable, pour déterminer s'il mérite d'être réduit.

Nicolas AUTHIER répond que le risque majeur identifié de ce mésusage intraveineux devrait être le critère d'évaluation principal pour mesurer l'efficacité de cette nouvelle stratégie thérapeutique. Les complications sont qualitativement connues, mais pas leur prévalence chez les injecteurs.

Maryse LAPEYRE-MESTRE explique que les hospitalisations concernent toujours les mêmes patients, qui reviennent régulièrement dans le circuit hospitalier. Il est donc difficile d'établir une mesure quantitative sur ce sujet.

Fabrice OLIVET précise que la statistique de 40 % qu'il a citée concerne les usagers de la salle de consommation, qui sont en dehors de tout circuit, pour la majeure partie d'entre eux. Concernant la population des injecteurs de buprénorphine en général, les chiffres font l'objet de polémiques.

L'injection peut cependant être considérée comme un risque en elle-même, notamment vis-à-vis de l'hépatite C, le risque de VIH ayant diminué, et les overdoses. De plus, pour les personnes pratiquant l'injection sur de longues périodes, la question du capital veineux ne doit pas être oubliée.

Michel MALLARET indique que la prescription d'acide fusidique est un bon moyen de connaître la fréquence d'abcès.

Nicolas AUTHIER relève que la mise à disposition d'une forme injectable réduira le risque infectieux, à condition d'intégrer le dispositif pharmaceutique dans une prise en charge globale, et probablement d'y associer un kit d'injection.

Fabrice OLIVET indique qu'il est question d'une seringue préremplie.

Muriel GRÉGOIRE souligne que les usagers peuvent partager les kits d'injection.

Nicolas AUTHIER remarque que la question de la délivrance du produit et de son administration devra être traitée plus tard.

Bruno MEGARBANE souligne que les deux principaux risques d'overdose sont les associations de la buprénorphine injectable avec les benzodiazépines et l'éthanol. Il faut donc être vigilant sur ce point.

Par ailleurs, il existe un risque de diffusion à des patients sans prescription, de détournement ou de revente de ces produits dès lors qu'ils pourront être facilement mis sur le marché. Il ne sait pas si la mise à disposition de cette nouvelle forme réduira l'injection de comprimés écrasés. De son point de vue, les conditions de prescription devront être très encadrées.

Marie-Anne LASSALLE fait valoir que d'après son expérience, en région parisienne, les outils de réduction des risques sont généralement distribués dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD). En l'occurrence, le dispositif ne serait pas éligible en l'absence de médecin, puisqu'il s'agit d'un médicament. Les injecteurs de buprénorphine sont nombreux dans les populations fréquentant ces structures, avec des dosages bien supérieurs à ceux évoqués dans la note. De plus, tous ces injecteurs de buprénorphine sont très fréquemment séropositifs à l'hépatite C et souvent au Sida.

Nicolas AUTHIER remarque que les usagers qui sont les plus à risque et donc devrait tirer le plus de bénéfice de cette nouvelle stratégie thérapeutique, ne sont pas toujours des usagers du système de santé. La mise en place d'un traitement injectable, pourrait ainsi faire évoluer le statut de ces personnes, qui deviendraient donc des patients. La question est donc de ne pas rater la cible la plus à risque.

André NGUYEN s'interroge sur le type de professionnel qui serait prêt à prescrire de la buprénorphine injectable, car le sujet ne fait pas l'unanimité. Se pose donc la question de la formation. Selon les professionnels impliqués, la définition de la cible pourrait varier. Il note également que si un remboursement est appliqué et que l'AMM est très limitative, une prescription pour substitution aux sulfates de morphine serait en dehors de l'AMM, et donc compliquée à gérer pour les professionnels.

Fabrice OLIVET revient à la question de la réduction des risques. Il souligne que la représentation des usagers, dans les médias et pour le grand public, est celle des usagers de rue. Or, ce public a avant tout des problèmes d'insertion sociale, la dépendance étant l'un de ses problèmes, s'ajoutant à d'autres difficultés.

La grande majorité des usagers auxquels ce traitement pourrait convenir est composée de personnes beaucoup moins visibles, usagers de buprénorphine depuis des années, apparemment stabilisées, mais qui injectent. C'est un enjeu de l'alliance thérapeutique. Le détournement s'installe pendant des années, et ces usagers en souffrent : ils souffrent du non-dit, de la clandestinité ainsi que de manière physiologique pour les raisons énoncées plus haut : capital veineux, etc. Pour cette population, il n'y a sans doute pas de discussion quant au bénéfice d'un tel produit.

Nicolas AUTHIER note toutefois que cela présuppose que cette population ait accès à ce produit ou adhère aux conditions de délivrance. Ces patients sont en effet majoritairement pris en charge en soins primaires. La question est de savoir s'il n'existe pas un risque de perdre cette population si elle doit revenir dans un système spécialisé.

Muriel GRÉGOIRE ajoute que même en Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les patients n'osent pas forcément parler de leur mésusage, notamment parce qu'ils ont peur des conséquences sur leur prescription. Parfois, la réponse attendue par ces patients est une aide à

l'arrêt de l'injection. La buprénorphine injectable peut donc constituer une solution, mais ne doit pas être un passage obligatoire. Ce dernier point peut sembler évident, mais ne le sera pas toujours à l'extérieur.

Cédrick MOREAU estime que la buprénorphine injectable représente un élargissement de l'arsenal thérapeutique. Dans le cas des injecteurs d'opioïdes, il y a souvent, parmi les usagers de sulfate de morphine, des usagers qui ont testé la buprénorphine pour comparer et qui choisissent le sulfate de morphine. Il n'est pas certain que ce public soit tenté par de la buprénorphine injectable.

Bruno MEGARBANE demande s'il n'y a pas un risque d'augmentation du détournement de la forme injectable, en comparaison avec les comprimés, par des usagers en dehors de la population cible, et donc une augmentation des overdoses.

Nicolas AUTHIER estime que c'est l'un des risques, même s'il est compliqué à évaluer. Pour cette raison, cette forme pharmaceutique nécessite un encadrement strict au départ, qui en conditionnera le maintien sur le marché. Une trop grande souplesse desservirait la forme pharmaceutique elle-même. Cette dernière sera très surveillée par d'autres autorités qui ne manqueront pas de bloquer d'autres formes injectables. Les conditions de prescription et de délivrance seront essentielles.
Il serait intéressant d'intégrer la prescription aux dispositifs spécifiques de prise en charge des conduites addictives. Ces derniers commencent à être bien organisés, tels que les CAARUD et l'Accompagnement et l'Education aux Risques Liés à l'Injection (AERLI). Ce serait un moyen de rapprocher les structures.

Luc DE HARO fait valoir que cette solution représente un outil thérapeutique supplémentaire, sachant qu'aucun outil thérapeutique ne répond à l'intégralité des problèmes entraînés par une pathologie. On ne peut exiger une telle performance d'un médicament. Il faut simplement que ce dernier réponde à une problématique d'une partie d'une population de patients. Or, ce point fait a priori l'unanimité, ce qui répond à la première question posée à la Commission.

Nicolas AUTHIER estime que la proposition a du sens dans la trajectoire de l'usager, qui, sans cette solution, pourrait par son mésusage sortir de la prise en charge. C'est un moyen de conserver les patients dans une trajectoire de réduction globale des risques. Il convient de déterminer si le produit doit être associé à une démarche de substitution. Il faut bien positionner le médicament de ce point de vue, sans ambiguïtés, sans quoi il pourrait être par la suite associé plus facilement à un mésusage.

Maryse LAPEYRE-MESTRE remarque que le laboratoire positionne son produit dans un objectif de réduction des risques pour des patients déjà substitués.

Nicolas AUTHIER propose de voter pour répondre à la première question : « *Êtes-vous favorable à la mise à disposition d'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage-BHD sous forme injectable dans l'arsenal thérapeutique du traitement de substitution aux opioïdes ?* »

Nathalie RICHARD précise qu'il n'a pas été indiqué volontairement qu'il s'agirait d'un médicament de substitution de la dépendance aux opioïdes.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique qu'elle interprète la proposition du laboratoire comme un médicament pouvant avoir son utilité au cours d'une prise en charge substitutive, ce qui en fait tout de même en partie un médicament de substitution, sans l'être initialement.

Michel MALLARET constate pour sa part qu'il n'est pas précisé s'il s'agit de substitution initiale ou secondaire. De son point de vue, les deux possibilités existent.

Nicolas AUTHIER propose de modifier la question de la manière suivante : « *Êtes-vous favorable à la mise à disposition d'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage-BHD sous forme injectable dans la prise en charge des patients présentant une dépendance aux opioïdes ?* ». De cette manière, la question de savoir s'il s'agit ou non d'un traitement de substitution reste ouverte.

Nathalie RICHARD indique que ce dernier point pourra être traité dans la définition de l'objectif de la spécialité.

Nicolas AUTHIER note que la formulation initiale de la première question induit une réponse quant à savoir s'il s'agit ou non d'un médicament de substitution aux opioïdes, et donc une réponse à la question portant sur l'objectif.

Muriel GRÉGOIRE demande ce qui pourrait faire préférer à un prescripteur une forme injectable de buprénorphine plutôt que du Skenan® ou une autre forme injectable.

Fabrice OLIVET rappelle que dans la plupart des pays, la première substitution injectable est l'héroïne. Il se trouve qu'il existe une spécificité d'injecteurs de traitement de substitution aux opioïdes (TSO) détournés et que politiquement, la buprénorphine serait plus acceptable que l'héroïne.

Michel MALLARET estime que la buprénorphine présente un intérêt médical par rapport à la morphine et à l'héroïne.

Muriel GRÉGOIRE est d'accord sur ce point, le risque d'overdose étant plus faible.

Nicolas AUTHIER soumet le projet d'avis au vote.

Considérant les complications liées au mésusage par voie intraveineuse de comprimés contenant de la buprénorphine,
Considérant le besoin d'une forme pharmaceutique par voie intraveineuse dans l'arsenal thérapeutique,
la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, est favorable, à l'unanimité[2], à la mise à disposition d'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage (BHD) sous forme injectable dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes.

Nicolas AUTHIER propose de répondre à la question de l'objectif thérapeutique.

Muriel GRÉGOIRE demande s'il ne serait pas opportun de préciser qu'il s'agit de substitution aux opioïdes injectés.

Fabrice OLIVET objecte qu'avec un tel niveau de détail, la formule perd de vue l'objectif d'instaurer cette nouveauté dans l'arsenal des traitements de substitution. Le caractère officiellement expérimental de cette innovation en serait amoindri.

Michel MALLARET note toutefois qu'il faudrait éviter une « escalade » de certains patients qui passeraient d'une forme orale à une forme injectable. Le cas est rare, mais il vaut mieux éviter toute ambiguïté.

Nicolas AUTHIER remarque que ce dernier point pourrait être précisé dans une question portant sur la réduction des risques.

Marie BONNET indique qu'elle s'abstiendra, en raison de la possibilité de primo-injecteurs et que dans le cas d'une primo-injection, l'intention n'est pas forcément substitutive.

Fabrice OLIVET souligne que la population cible est celle d'usagers qui sont déjà injecteurs. La possibilité de détournement ou de vol est la même que pour n'importe quel médicament.

Nicolas AUTHIER souligne que la précision « comprimés de buprénorphine » exclut la morphine dans la réponse, sans pour autant préjuger de la réponse à la question éventuelle de réduction des risques pour les usagers de morphine, qui pourrait être posée ultérieurement.

Fabrice OLIVET est d'accord avec cette formulation, qui laisse la possibilité d'avoir des traitements de substitution injectables pour d'autres opioïdes.

Nicolas AUTHIER soumet le projet d'avis au vote.

Considérant l'avis 2017-08 du 2 mars 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes, relatif à la mise à disposition d'une forme pharmaceutique par voie intraveineuse dans l'arsenal thérapeutique,
la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, estime qu'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage (BHD) sous forme injectable doit répondre à un double objectif :

- *de substitution aux opioïdes dans l'arsenal thérapeutique : par 12 voix pour et 1 abstention[3] ;*
- *de réduction des risques liés à l'injection de comprimés de buprénorphine : unanimité[4]*

---

[2] Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT.
[3] Voix pour : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT.
Abstention : Marie BONNET

[4] Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT.

Nicolas AUTHIER constate que la population cible est dès lors déterminée comme celle des injecteurs de comprimés de buprénorphine. Il demande si cette définition mérite un élargissement.

Fabrice OLIVET fait valoir que des usagers dépendants au geste de l'injection peuvent exister.

Michel MALLARET évoque les patients injecteurs de morphine, dont la mortalité est plus importante. Il serait donc utile d'essayer d'accéder à ces personnes pour mettre en place un programme de substitution avec une moindre dangerosité et une prise en charge plus sérieuse que celle effectuée dans le cadre de la circulaire Girard.

Nicolas AUTHIER cite également l'exemple des usagers en automédication et des usages de rue de buprénorphine. Ces derniers ne sont pas en traitement. Il faut préciser toutes les populations pouvant relever de cette solution thérapeutique.

Maryse LAPEYRE-MESTRE estime qu'il sera très compliqué de définir les échecs thérapeutiques pour cerner la cible. Il serait plus simple de s'en tenir au phénomène de l'injection, sans préciser les motivations des usagers pour y recourir.

Cédrick MOREAU ajoute que d'autres mésusages ne doivent pas être substitués par une forme injectable.

Nicolas AUTHIER propose de se prononcer sur une population ayant des pratiques d'injection à risque.

Fabrice OLIVET propose de retenir les trois premières catégories évoquées : les usagers dépendants au geste de l'injection, les injecteurs de BHD et/ou les injecteurs d'opioïdes.

Muriel GRÉGOIRE souligne qu'il faut éviter une indication qui pourrait être prescrite à une population ne pratiquant pas couramment l'injection.

Nicolas AUTHIER soumet au vote le projet d'avis.

Considérant l'avis 2017-08 du 2 mars 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes, relatif à la mise à disposition d'une forme pharmaceutique par voie intraveineuse dans l'arsenal thérapeutique,
la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité[5], que la population cible d'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage (BHD) sous forme injectable est la suivante : les usagers injecteurs de BHD et/ou d'autres opioïdes et/ou dépendants à l'injection.

Nathalie RICHARD précise que la question des critères d'évaluation pourra être traitée à l'occasion d'une prochaine séance de la Commission.

4.2 Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes

4.2.1 Évaluation de l'éphénidine, de la diphénidine et de la méthoxyphénidine en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes (Avis)

Le Docteur Céline EIDEN du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Montpellier rejoint la séance en visioconférence.

Céline EIDEN rappelle que l'éphénidine, la diphénidine et la méthoxyphénidine sont des substances anesthétiques dissociatives, classées dans la famille des diaryléthylamines. Elles dérivent de la léfétamine, un analgésique amphétaminique et agoniste opioïde faible. Il s'agit d'un ancien médicament utilisé dans les années 40 dans certains pays. Cette substance est classée actuellement en France comme stupéfiant, et dérivant de la structure chimique du MT-45, un opioïde synthétique également classé comme stupéfiant en France.

L'éphénidine appelée aussi NEDPA ou EPE est classée dans les pays suivants : Danemark, Lituanie, Suède, Estonie, Hongrie, Canada.

La méthoxyphénidine, souvent appelée MXP, est classée dans de nombreux pays : Danemark, Lituanie, Suède, Estonie, Hongrie, Italie, Lettonie, Slovénie, Canada et Chine.

[5] Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT.

Sur le plan pharmacologique, il s'agit de substances aux propriétés dissociatives. Peu d'informations sont disponibles sur leurs propriétés pharmacologiques. Les informations présentées sont issues d'une étude de 2016 *in vivo* et *in vitro* chez le rat. Elle porte sur l'affinité entre ces molécules et les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les valeurs d'affinité (Ki) ainsi que celles d'IC 50 vis-à-vis des récepteurs NMDA sont faibles : inférieures aux valeurs connues pour la PCP et la kétamine. Ces substances présentent donc une forte affinité aux récepteurs NMDA. En revanche, elles possèdent des affinités faibles pour les récepteurs non NMDA. Du point de vue des récepteurs opioïdes, les affinités sont faibles concernant les récepteurs kappa et modérées concernant les récepteurs sigma.

Les données pharmacocinétiques, issues pour la plupart de forums d'usagers, permettent de préciser un délai d'action. Sur le plan métabolique, de multiples isoenzymes sont impliqués dans l'élimination de l'éphénidine.

Pour la diphénidine, la métabolisation passe les cytochromes en hydroxylation.

Dans le cas de la méthoxyphénidine, la métabolisation passe également par une hydroxylation.

Il n'y a pas d'étude sur la toxicité aiguë et chronique de ces substances. Les effets négatifs décrits sur les forums d'utilisateurs sont des nausées, des vertiges, des céphalées, des symptômes psychotiques, une paranoïa, une anxiété, des déficiences cognitives et une sensation de déshydratation. Lors d'utilisation par insufflation nasal, des symptômes ORL ont été rapportés. Lors d'utilisations par voie intraveineuse de la méthoxyphénidine, des engourdissements de langue ont été rapportés.
Les effets graves décrits sont des amnésies sévères, des pertes de contrôle, une hypertension et une tachycardie. Concernant la méthoxyphénidine, les usagers décrivent des cas de douleurs thoraciques, des palpitations, une tachycardie, une hypertension et des convulsions.

Il n'existe pas d'étude sur le potentiel d'abus et de dépendance de ces substances. Cependant, on connait le rôle important des récepteurs NMDA dans l'addiction, cible pharmacologique de ces substances. Sur les forums d'usager, ces substances sont décrites comme ayant un fort potentiel addictif, avec de nombreuses mises en garde. Dans le cas de la diphénidine, il est également précisé qu'il existe une tolérance importante, avec des prises de plus en plus compulsives et importantes.

Selon les données du réseau d'addictovigilance, 19 cas de notification spontanée sont à signaler, et une saisie douanière : 1 cas en 2013, 6 en 2015 et 12 en 2016. Les cas rapportés citent majoritairement la méthoxyphénidine, ainsi que des contextes de polyconsommation de nouvelles substances de synthèse. Sept patients avaient acheté les produits sur Internet. La prise en charge était hospitalière pour la majorité des cas. Les effets sont principalement des troubles psychiatriques, neurologiques et cardiovasculaires. Deux cas de syndromes sérotoninergiques ont été rapportés et un cas de syndrome de sevrage.
L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) a rapporté 1 cas de déclaration de consommation de méthoxyphénidine en 2015.
L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a rapporté 1 décès en 2015 avec l'identification de plusieurs substances responsables, dont la méthoxyphénidine.
Les données du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) révèlent, sur les 7 dernières années, 279 dossiers dans la catégorie hallucinogènes chimiques synthétiques, dont 4 dossiers diphénidine et 12 dossiers méthoxyphénidine.
Les données de la littérature font état d'une étude menée en Suisse Sur 750 cas investigués, 23 prises en charge correspondaient à une intoxication suspectée à la diphénidine et 4 cas à la méthoxyphénidine. Dans le cas de la diphénidine, 76 % des cas présentaient une hypertension et 65 %, une altération de l'état mental.

L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA) a émis une alerte par rapport à la méthoxyphénidine à la suite d'un décès survenu en 2014, de même que pour la diphénidine, la même année. Les cas cliniques dans la littérature pour la diphénidine et la méthoxyphénidine correspondent aux symptômes décrits plus haut. La littérature recense trois cas de décès liés à la diphénidine et trois cas de décès liés à la méthoxyphénidine.

Muriel GRÉGOIRE constate que les molécules « filles » sont visiblement encore plus dangereuses que la molécule mère. Le contenu du rapport évoque les dérivés de la kétamine.

Céline EIDEN explique que ces molécules sont apparues suite à l'interdiction de molécules apparentées à la kétamine.

Michel MALLARET note que le nombre de décès paraît élevé comparé au nombre de notifications. Par ailleurs, les concentrations sanguines des patients décédés sont assez proches de celles des usagers de l'étude Suisse. Ces deux points renforcent l'impression de dangerosité.

Fabrice OLIVET note qu'il manque un résumé des motivations des usagers, décrites dans les forums. Ces molécules sont à première vue plutôt appréciées par la communauté des usagers, qui ne semblent pas noter

un effet particulièrement délétère. Or, il est important de comprendre la raison pour laquelle les usagers se dirigent vers certaines substances pour en évaluer la dangerosité. Le moteur de la consommation ne se situe malheureusement pas dans l'évaluation des risques.

Muriel GRÉGOIRE ajoute qu'il existe un phénomène de remplacement par les nouvelles substances psychoactives (NPS) d'autres molécules plus difficilement accessibles.

Nathalie RICHARD fait néanmoins valoir que la dynamique de production de nouvelles drogues de synthèse n'est pas forcément liée au classement des substances comme stupéfiants.

Muriel GRÉGOIRE souligne que les patients consommateurs de NPS n'ont pas forcément un profil classique. Ils ne fréquentent pas nécessairement un environnement festif. La possibilité d'achat par Internet et l'ambiguïté au sujet de la légalité font partie des moteurs pour ces nouveaux profils.

Fabrice OLIVET note qu'indépendamment du classement, l'intérêt de la Commission est aussi, dans une certaine mesure, de donner des indications de réduction des risques pour les usagers qui consommeront de toute manière. Il ajoute avoir consulté des membres de Techno+, qui lui ont transmis les renseignements suivants : les problèmes survenus et évoqués dans les médias sont notamment liés à des mélanges avec des cannabinoïdes de synthèse, ou alors ces molécules ont été vendues pour autre chose, par exemple de la diphénidine pour de la MDMA (Ectasy). Or, la poudre blanche n'est pas une galénique courante pour la MDMA. Ce type « d'arnaque » est donc repérable et il est donc déjà possible d'effectuer de la réduction des risques avec ce type d'information. Quelques interactions négatives avec l'alcool ont pu aussi être mentionnées sur Internet.

Muriel GRÉGOIRE note qu'il existe toujours un risque d'escalade après interdiction de ces substances, avec la production de molécules encore plus dangereuses et moins contrôlables.

Nicolas AUTHIER relève que l'interdiction n'est pas le seul moteur. Il existe aussi une dimension lucrative pour les fabricants de drogues.

Le Docteur Céline EIDEN quitte la séance par visioconférence.

Nathalie RICHARD précise qu'une communication sur les risques sera le cas échéant associée au classement sur la liste des stupéfiants.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

Vu la Convention unique des Nations Unies de 1961 sur les stupéfiants,
Vu la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes,
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,
Considérant le risque grave pour la santé publique que présentent l'éphénidine, la diphénidine et la méthoxyphénidine,
Considérant l'augmentation du nombre de notifications auprès du réseau d'addictovigilance de cas graves de consommation d'éphénidine, de diphénidine et de méthoxyphénidine,
Considérant le potentiel d'abus et de dépendance et les effets graves décrits lors de la prise de ces substances,
Considérant l'absence d'usage médical identifié,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 10 voix pour, 2 voix contre et 1 abstention[6], un avis favorable à l'inscription de l'éphénidine, de la diphénidine et de la méthoxyphénidine sur la liste des stupéfiants.

4.2.2 Commission on Narcotic Drugs (Commission des stupéfiants) de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) : présentation de la Commission et rôle de l'ANSM dans cette Commission (Information)

Un évaluateur indique que la Commission des stupéfiants (CND) de l'ONUDC a été créée en 1946 par le Conseil Économique et Social des Nations Unies (ECOSOC). C'est une branche fonctionnelle de l'ECOSOC. Il s'agit d'un organe législatif de l'ONU. Cette commission est composée de 53 états membres de l'ONU, élus par l'ECOSOC, avec une répartition régionale. 12 pays de l'Europe sont ainsi représentés. La réunion de la commission a généralement lieu au mois de mars, durant une semaine. Des réunions intermédiaires sont par

[6] Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT
Voix contre : Fabrice OLIVET et Marie-Anne LASSALLE
1 abstention : Muriel GREGOIRE

ailleurs organisées. La réunion de la CND est l'occasion de nombreux débats sur la situation mondiale de la drogue, de discussion de projets de décisions et de l'adoption d'un certain nombre de résolutions.

En marge des sessions de la CND officielles et formelles, de nombreux « side events » sont organisés par des Etats membres, des ONG et la société civile.

L'ANSM fait partie de la délégation française et apporte son expertise technique lors des votes des décisions de classement de substances notamment.

Nathalie RICHARD rappelle que la France fait partie des pays producteurs d'opiacés et participe à ce titre à une réunion spécifique des producteurs d'opiacés, à laquelle prennent part des représentants de l'ANSM.

L'évaluateur présente les mandats de la CND. La CND est notamment l'organe décideur pour le classement international des substances. Il existe trois conventions internationales relatives au contrôle des drogues : Convention Unique sur les stupéfiants de 1961, amendée par le Protocole de 1972, Convention sur les substances psychotropes de 1971 et Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. L'inscription d'une substance peut faire suite à une demande du comité OMS d'experts de la pharmacodépendance, ou d'une partie membre de la CND. Dans les deux cas, la demande est transmise au Secrétaire général de l'ONU. C'est notamment le cas lorsqu'un état est en désaccord avec une position de l'OMS.

La CND est ensuite amenée à prendre une décision, après quoi a lieu une mise sous contrôle international. Les transcriptions en droit national se font sur la base de l'arrêté du 22 février 1990. Pour l'inscription au tableau des stupéfiants, la CND peut accepter une recommandation de l'OMS ou s'abstenir, mais cette recommandation est obligatoire. En revanche, la CND peut, même en cas de recommandation contraire de l'OMS, ajouter ou refuser l'inscription d'une substance à un Tableau de la Convention de 1971 ou d'inscrire la substance sur un autre Tableau que celui proposé.

La CND aura lieu cette année du 13 au 17 mars, à Vienne. Il faut signaler une proposition de classement international de substance, suite à l'avis du 38e comité d'experts de la pharmacodépendance. La proposition est la suivante :

- Tableau I de la Convention de 1961 (stupéfiants) : U-47700 et butyrfentanyl ;
- Tableau II de la Convention de 1971 (psychotropes) : 4— MEC, éthylone, pentédrone, éthylphénidate, MPA, MDMB-CHMICA, 5F-APINACA et XLR11.

Un certain nombre de ces substances sont déjà classées en France. Treize projets de résolution seront présentés, dont une faisant l'unanimité en Europe, concernant la lutte contre les effets nocifs potentiels des NPS sur la santé. Cette résolution sera soutenue par la France.

Une résolution visant à augmenter la coordination dans la coopération internationale au niveau des précurseurs de drogues utilisés dans la fabrication illicite de stupéfiants et de psychotropes a été présentée par les Etats-Unis. Elle sera également soutenue par la France.

Marie BONNET demande si le classement, en Tableau IV de la convention de 1961, du cannabis, associé à une valeur thérapeutique faible ou nulle, est discuté par certains pays.

L'évaluateur répond que cette question est revenue dans tous les événements latéraux ces dernières années. Les débats sont nombreux sur la question thérapeutique, avec des présentations de données par certains états. Des évolutions pourraient avoir lieu, sachant que cette année, un point sera demandé à l'OMS sur cette question. Le sujet est compliqué, notamment d'un point de vue politique, mais il n'est pas fermé.

4.3 Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique (notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance [CPD])

4.3.1 Buprénorphine haut dosage (BHD) : retour sur les amendements du document de réduction des risques à destination des patients (Information)

Un évaluateur rappelle que la Commission avait validé ce document. L'ensemble des titulaires d'AMM qui commercialisent de la buprénorphine haut dosage a été informé de la demande. L'avis final de la Commission est attendu ce jour pour leur adresser la trame commune du document.

Les modifications ont notamment porté sur le premier paragraphe : les définitions ont été reformulées suite aux différentes remarques. Les opioïdes et les benzodiazépines ont été distingués dans la section « autres médicaments ». Une section « à faire »/« à ne pas faire » reprend les bons et mauvais usages du produit.

Par ailleurs, se pose la question de laisser en l'état un paragraphe dans la section « Grossesse et allaitement », et notamment l'effet « contre-productif » qui pourrait conduire les femmes à arrêter le traitement dans des cas où il serait préférable de maintenir la patiente sous traitement durant la grossesse. Une alternative pourrait être de laisser une information plus réduite, invitant simplement la patiente à consulter son médecin si elle est enceinte ou si elle pense faire un enfant.

Nicolas AUTHIER note que ce document semble plus efficace à présent que dans sa première version. Dans le cas de la grossesse, la mention est exacte, mais il existe effectivement un risque de rechute dans la consommation d'héroïne en cas d'arrêt du MSO, arrêt que les femmes enceintes auront tendance à privilégier. Or, une rechute serait pire. La rédaction actuelle est assez anxiogène sur ce point.

Maryse LAPEYRE-MESTRE souligne que l'important est que la patiente indique à son médecin son traitement à la buprénorphine. Tous les médecins suivant les fins de grossesse savent en effet prendre en charge le sevrage du nourrisson. Une étude avait été effectuée il y a 10 ans sur le suivi de la grossesse, les femmes ayant tendance à diminuer les doses à la fin de la grossesse, ce qui n'est pas bon. Avec l'augmentation du volume de distribution, ces femmes sont en effet déjà sous-dosées. De plus, la note indique qu'il faut demander conseil avant de prendre de la buprénorphine. Ce n'est pas le bon message.

Marie BONNET demande si les parturientes dans cette situation seront prises en charge par une maternité de niveau 3.

Nicolas AUTHIER explique que ce ne sera pas forcément le cas. À sa connaissance, il n'existe pas d'obligation en la matière.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que la prise en charge n'est pas compliquée. Il faut simplement savoir que le sevrage intervient quelques jours après la naissance, et donc, que le bébé ne sortira pas dès deux jours après sa naissance. Dans tous les cas, le message actuel, qui incite à l'arrêt de la buprénorphine, n'est pas le bon.

Cédrick MOREAU ajoute que le message le plus important est que la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse, ce qui mériterait d'être inscrit. Il est par ailleurs partisan d'un retrait du paragraphe évoqué.

Marie BONNET demande s'il existe un risque de prématurité et souhaite connaître le degré de gravité des problèmes respiratoires possibles.

Maryse LAPEYRE-MESTRE explique qu'il existe des protocoles d'adaptation permettant d'éviter les syndromes de sevrage, dès lors que le risque est connu. En conséquence, plutôt que de diffuser un message aussi effrayant susceptible d'inciter à un arrêt de la buprénorphine, il faut insister sur le fait que la buprénorphine peut être largement utilisée pendant la grossesse et qu'il faut en parler à un médecin.

Marie BONNET demande s'il ne serait pas opportun de consulter la Société française de pédiatrie.

Maryse LAPEYRE-MESTRE objecte qu'il existe une littérature très fournie sur le sujet, avec des protocoles codifiés dans toutes les maternités pour prendre en charge une femme enceinte sous traitement de substitution.

Fabrice OLIVET souligne que la buprénorphine et les autres traitements de substitution ont une très mauvaise image chez les patientes elles-mêmes, mais aussi aux yeux des institutions. Il faut donc éviter de compliquer cette situation, avec cette réserve qu'un certain nombre d'usagères profitent de cette période de grossesse pour avoir une période d'arrêt de consommation d'opiacés. Il ne faudrait donc pas non plus tomber dans un extrême inverse, à savoir la prescription de traitement de substitution à tout prix dans les indications. Il faut donc informer les patientes que le traitement ne pose pas de problème s'il est poursuivi pendant la grossesse.

Par ailleurs, a priori, le livret ne dit pas un mot sur la sortie de traitement ni sur le sevrage. Or, ce sont de réelles sources d'interrogation pour les usagers.

Nicolas AUTHIER estime que la remarque est légitime. Il reste à trouver une formulation adaptée.

Muriel GRÉGOIRE suggère de s'inspirer des indications des antidépresseurs, pour lesquels existent des phénomènes de sevrage, et dans lesquelles il est conseillé de s'adresser à son médecin.

Nathalie RICHARD cite à ce titre l'exemple des indications des benzodiazépines.

L’évaluateur propose de retenir la même formulation que pour les autres médicaments : « *La buprénorphine peut être prise pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, ne modifiez pas votre traitement sans avis médical*. »

Nicolas AUTHIER suggère d’adopter cette proposition. Il retient également la possibilité d’inscrire un paragraphe dédié à l’arrêt du traitement.

Nathalie RICHARD précise toutefois que dans les AMM des benzodiazépines, les risques sont mentionnés de manière beaucoup plus explicite.

Fabrice OLIVET propose d’indiquer que des modalités de sevrage existent et de s’inspirer de ce qui est prévu pour les benzodiazépines, en déconseillant un arrêt brutal.

Nathalie RICHARD adhère à une courte phrase sur les modalités de sevrage.

Cédrick MOREAU souligne que dans la section « autres médicaments », il serait opportun de citer explicitement la méthadone.

5 Questions diverses (Information)

Aucune question diverse n’a été abordée.
Le Président clôt la séance à 16 heures 50.